

## 外科的手術が不可能な慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する 内科的バルーン肺動脈形成術の新技术

溝口博喜<sup>a\*</sup>, 小川愛子<sup>a</sup>, 宗政 充<sup>a</sup>, 三河内 弘<sup>a</sup>, 伊藤 浩<sup>b</sup>, 松原広己<sup>a</sup>

<sup>a</sup>国立病院機構岡山医療センター 循環器科, <sup>b</sup>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学

キーワード: pulmonary hypertension, intravascular ultrasound, chronic thromboembolism, reperfusion pulmonary injury, pulmonary edema

### Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Hiroki Mizoguchi<sup>a\*</sup>, Aiko Ogawa<sup>a</sup>, Mitsuru Munemasa<sup>a</sup>, Hiroshi Mikouchi<sup>a</sup>, Hiroshi Ito<sup>b</sup>, Hiromi Matsubara<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Cardiology, National Hospital Organization Okayama Medical Center, <sup>b</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

#### はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は特異的な自覚症状に乏しく予後の悪い疾患である。特に平均肺動脈圧が30mmHg以上になると予後不良であるとされている<sup>1,2)</sup>が、現在のところ外科的血栓内膜摘除術 (PEA) のみが確立された治療である<sup>3)</sup>。しかしながら PEA が全ての患者に対して行えるわけではなく、末梢型の CTEPH では中枢型の CTEPH に比べ致死率も高くなる<sup>4)</sup>。また PEA は侵襲が大きいため手術適応も制限されており、手術不適と判断されたあるいは術後肺高血圧症が残存した患者に対しては、血管拡張薬による内科的治療が行われてきた。その効果に関してはいくつ

か報告されているが<sup>5-7)</sup>、どれも平均肺動脈圧を30mmHg 以下にするには到底および、血行動態や予後の改善が十分得られていると言いが難い。そのため PEA より侵襲度の低いバルーンカテーテルを用いた治療が1980年代より試みられ、Vooburg らが初めてその有効性を報告した<sup>8)</sup>。2001年にはFeinstein らが18例のCTEPH患者に対してバルーン肺動脈形成術 (BPA) を行い、その有効性を報告した<sup>9)</sup>。血行動態や運動耐容能が改善した一方で18例中1例がBPA後の再灌流性肺障害のため亡くなっており、PEAの死亡率<sup>10)</sup>を凌駕できずその後BPAが普及するには至らなかった。

今までのBPAの問題点としては、術後に十分血行動態が改善できていなかったこと、再灌流性肺障害を含めた致命的合併症のコントロールに難渋したことである。我々は、カテーテルインターベンションを行うというアプローチ自体は正しいと認識しており、より安全かつ効果的に行うにはこれまでの手技に改良を加えることが必要と考えた。

平成25年8月受理

\*〒701-1192 岡山市北区田益1711-1

電話: 086-294-9911 FAX: 086-294-9255

E-mail: hiroj821@ybb.ne.jp

プロフィール



溝口博喜

平成12年3月 高知医科大学医学部医学科卒業

平成12年4月 岡山大学医学部附属病院 循環器内科勤務

平成12年9月 岡山労災病院 内科勤務

平成14年9月 福山循環器病院 循環器科勤務

平成16年9月 岡山大学医学部附属病院 循環器内科勤務

平成19年9月 国立病院機構岡山医療センター 循環器科勤務

平成25年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了

現在に至る

こういった背景のもと当院では2004年からBPAを開始したが、救命を第一の目標としていた当初と比べ、現在では血行動態の改善はもちろんのことその目標を致死的合併症の根絶においている。また、当院をはじめとする国内数施設において、PEA不適なCTEPH患者に対してBPAが行われるようになり、PEAの成績に勝るとも劣らない成績が報告されている<sup>1)</sup>。

長年不治の病とされたCTEPHもBPAにより治る病気になったと言っても過言ではない。

今回BPAについて最近の知見もふまえつつ紹介させていただきます。

## BPA の実際

### 1. 治療の実際

先述のように、現在CTEPHの治療として確立されているのはPEAのみであるため、BPAで対象とするのは熟練した外科医によってPEAの適応がないと判断されたか適応があっても本人が手術を拒否し、内科的加療にも関わらず症状改善がみられていない症例としている。

通常BPAのアプローチは右内頸静脈から行っている。局所麻酔後に9Frの留置用シースを挿入し、0.035インチのガイドワイヤーを用いて6Frロングシースを主肺動脈まで進める。その後、6Fr multipurpose型のガイディングカテーテルで肺動脈の区域枝を選択し造影を行う。そして病変の通過には、末梢動脈用の0.014インチのガイドワイヤーを使用する。Pouching

defectのようなfibrous capで覆われていると思われる病変では、マイクロカテーテルを使用した上で、先端加重の大きいガイドワイヤーに変更している。0.014インチのガイドワイヤーで病変を通過させた後、血管内超音波(intravascular ultrasound: IVUS)で観察してバルーンのサイズ(1.5mmから8.0mm)を決定し拡張を行う。拡張前後の代表的造影1例を図1に示す。バルーン拡張により器質化血栓は壁に押し付けられるが、器質化血栓の圧縮はほとんど得られず、血管内腔拡大の機序は血管外径の拡大による。器質化血栓の量が多ければ多いほど血管壁の過伸展による障害が起きやすくなると考えられる。そのため、バルーンサイズを選択も病変タイプに応じて変更するようにしているが、特に器質化血栓の多い完全閉塞病変ではバルーンサイズを血管外径に比してかなり小さく設定している。

CTEPHにとって新たな血栓形成は病状を悪化させるため、抗凝固は必要不可欠である。ワーファリンは周術期を通じて中止することなく継続し、術中はヘパリンも併用する。

拡張すべき肺動脈の選択に関しては、効率よく肺動脈圧を下げる観点から、初回や肺動脈圧の高い段階では、血流の多い下葉の領域に対してBPAを施行するようにしている。

肺動脈圧が高い場合は、拡張された病変部より末梢の肺動脈にかかる圧も高くなり、それだけ血管障害が起こる率も高くなることが推測される。そのため平均肺動脈圧が40mmHg以上である症例に対しては、IVUS

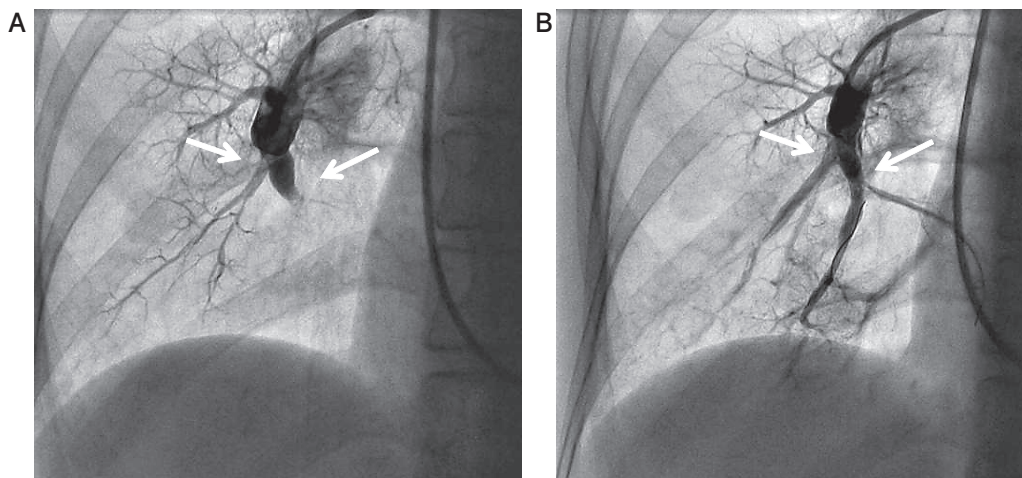


図1 BPA前後での造影

A: BPA前の造影像(矢印:病変部)。B: BPA後の造影像:病変部が拡張され、末梢までflowが確認できる。

計測と病変形態から決定したバルーンサイズをさらに20%小さくしている。こういったバルーンサイズの選択の他に、初回のBPA時あるいは2回目以降でも肺動脈圧が高い時には、拡張部位をできるだけ1葉にとどめ、また拡張する病変タイプも完全閉塞病変以外を選択するなどの工夫を行っている。

BPAの手技を終了する基準は、動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の低下や、血痰の出現、あるいは使用した造影剤の量やX線照射時間などの総合的な判断による。ただし初回BPA時や肺動脈圧が高い場合では、SpO<sub>2</sub>の低下や血痰がなくとも、1葉2枝を拡張すれば手技を終了としている。

## 2. 術後管理

術後はSwan-Ganzカテーテルを挿入し集中治療室入室とする。以前は全例NPPV(non-invasive positive airway pressure)を装着していたが、NPPVの術後再灌流性肺障害に対する有効性のエビデンスはなく、また再灌流性肺障害がない場合、NPPVを使用しなくても術後管理が可能であることから、現在では全例に使用はしていない。ただ、術後の低酸素は肺動脈圧の上昇を招き、結果として再灌流領域にかかる灌流圧が高くなり再灌流性肺障害が起りやすくなる。そのため酸素化を十分保つことが重要で、リザーバマスクで酸素化を維持できない場合は、鼻カニューラで高濃度酸素が投与可能なnasal high flowを使用している。肺動脈圧を低く保つためには心拍出量が低下しない範囲で、中心静脈圧をできるだけ低く維持できるよう適宜利尿剤も使用する。

ワーファリン以外の肺高血圧症治療薬は平均肺動脈圧25mmHg以下を達成できれば減量、中止する。

CTEPHの患者は高齢者も多く、血行動態や呼吸状態は改善しても、長期臥床による下肢筋力の低下から6MWDの減少を認めることもある。当院でのBPA施行平均年齢が60歳以上であることを考えても、臥床が筋力低下につながるため、活動範囲がベッド上であっても可能な範囲で術後早期から積極的にリハビリテーションを行うようにしている。

## BPAの合併症

BPAの治療成績を維持するうえで合併症を抑えることは必要不可欠である。特に再灌流に伴う肺障害は致死的ともなりうるため、このコントロールは最重要課題の一つと言える。再灌流性肺障害はBPA開始当

初、Feinsteinらの報告にもあるように、急激な血流再開による再灌流性肺水腫が原因<sup>9)</sup>と考えていた。しかしながら、再灌流時に見られる血痰のほとんどが心不全時のいわゆる泡沫状のピンク色のものではなく鮮血であったため、造影上は確認できないレベルでの血管損傷が主たる原因と考え、両者をあわせて再灌流性肺障害と呼ぶこととした。

当院では、先述の様に肺動脈圧や病変タイプ毎に治療戦術を変更することでこの再灌流性肺障害を大幅に減らすことに成功した。実際、肺動脈圧や病変タイプ毎に治療戦術を変更するようにした2011年11月以降は人工呼吸管理を要する重症の再灌流性肺障害の発生はそれ以前の1/3以下に抑えられている。とはいえ、人工呼吸管理を要する重症の再灌流性肺障害を完全には根絶できておらず、術前の平均肺動脈圧が60mmHgを超えるような重症例や80歳を超えるような超高齢者にBPAを行う時は、バルーンサイズの設定だけに止まらず、1度に行う加療範囲を1葉1枝にとどめるなどさらなる治療範囲の制限が必要と考える。

その他の合併症としては、肺動脈穿孔、肺動脈破裂などがある。ガイドワイヤーによる肺動脈穿孔は全965session中40例(4%)経験した。そのうち3例はバルーンのロングインフレーションやガイディングカテーテルのwedgeだけでは止血できず、穿孔部位に2mmのコイルでの塞栓が必要であった。

## 当院でのBPAの成績

当院では2013年8月現在まで169例のCTEPH患者(平均年齢61.4±12.7歳、女性135名、平均WHO機能分類3.0±0.6)に対して965session(平均session数5.7±2.8)のBPAを行ってきた。BPA前後の各パラメーターの比較を表1に示す。いずれも有意に改善しており、自覚症状も著明に改善した。またBPA直後にみられた改善は、慢性期にも維持出来ていた<sup>11)</sup>(図2)。代表的1例を図3に示す。

死亡例は169例中5例(2.9%)であり、4例が再灌流性肺障害の重症化で、1例はBPA23日後に右心不全のため亡くなっている。San Diegoでの1999年から2010年までのPEA初期1,000例の死亡率が5.2%で、直近500例でも2.2%である<sup>10)</sup>こと、我々が対象としている症例が手術困難な症例であることを考えれば、PEAに勝るとも劣らない結果といえる。

表1 自験例169例における BPA 前後の各パラメーターの比較

	BPA 前	BPA 後	P
6MWD (m)	288 ± 120	358 ± 92	<0.001
BNP (pg/ml)	274.3 ± 395.7	31.8 ± 58.7	<0.001
sPAP (mmHg)	78.3 ± 19.8	39.4 ± 11.5	<0.001
mPAP (mmHg)	44.3 ± 11.2	23.2 ± 6.3	<0.001
RAP (mmHg)	7.4 ± 4.1	2.1 ± 2.2	<0.001
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	2.2 ± 0.7	3.0 ± 0.6	<0.001
PVR (dyne·sec/cm <sup>5</sup> )	920 ± 468	302 ± 143	<0.001

6MWD : six-minute walk distance, BNP : brain natriuretic peptide  
 sPAP : systolic pulmonary arterial pressure, mPAP : mean pulmonary arterial pressure, RAP : right atrial pressure  
 CI : cardiac index, PVR : pulmonary vascular resistance

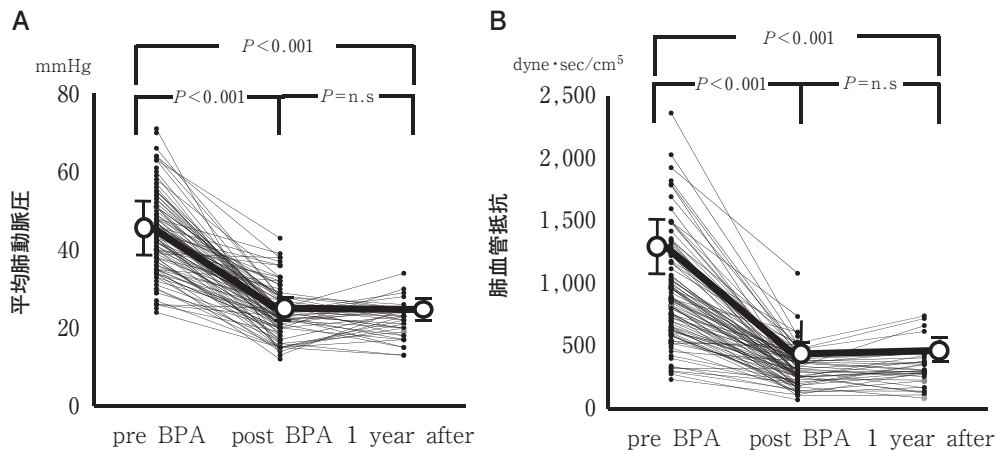


図2 BPA 前後ならびに follow 時 平均肺動脈圧 (A), 肺血管抵抗 (B) の変化  
 BPA 後に著明に改善し, その効果を1年後も維持できている。

## 考 察

CTEPH は平均肺動脈圧が30mmHg以上になると予後が悪くなると報告されており<sup>1)</sup>, BPA 後に平均肺動脈圧が30mmHg以上であった Feinstein らの報告では十分な結果だったとは言えない。再灌流性肺障害や肺動脈破裂などの risk を増やすことなく十分に圧を下げるためには適切なサイズのバルーンを選択する必要がある<sup>11)</sup>。以前は angiographic にサイズを決定していたが, 我々は IVUS を使用することで適切なサイズのバルーンを選択した。またガイディングカテーテルを 6F の soft-tip にすることで肺動脈損傷の risk を減らしながら末梢肺動脈の選択が可能となり, 0.014-inch のガイドワイヤーを使用することで穿孔の risk を減らすことが可能となった<sup>11)</sup>。こういった治療法の改善こそ

が, 効果を最大にするだけでなく, 合併症の発生率をできるだけ低くし, リスクの最小化につながったと考える。

術後一番問題となる再灌流性肺障害は PEA の際にも起こり得る合併症で, その頻度は16から22%とも言われている<sup>12,13)</sup>。Feinstein らは, 再灌流性肺障害は平均肺動脈圧が35mmHg以上になると起こりやすくなると報告している<sup>9)</sup>。これは, BPA 後に再灌流した領域が, 高い灌流圧にさらされ結果として重度の肺障害をきたすと考えられているからである。

我々は再灌流性肺障害を減らすためメチルプレドニゾロンを使用していた。しかし PEA の際, メチルプレドニゾロンを使用しても再灌流性肺障害を予防できなかったと報告<sup>14)</sup>されたため, 現在では予防的投与は行っていない。手技上の改良点は, 再灌流性肺障害の

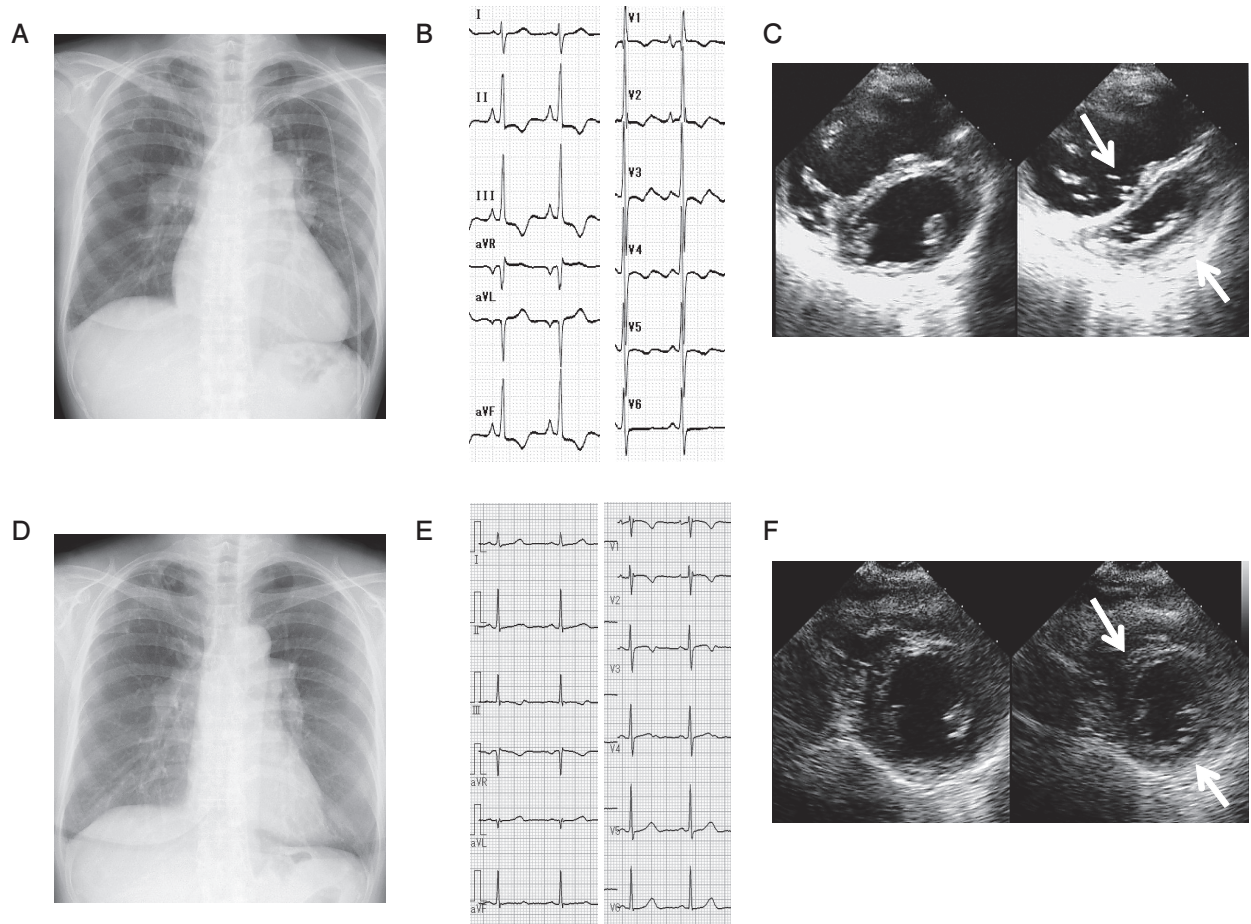


図3 BPA 前 (A, B, C) 後 (D, E, F) の画像所見 (58歳女性)  
 胸部レントゲン写真A, D: BPAによりCTRは縮小している. 心電図B, E: 右室負荷所見の改善. 心臓超音波検査C, F: 短軸像で右室から左室への圧排が著明に改善している.

領域をできるだけ小さくするため, 初回のBPAでは2分枝以上拡張せず, また1度の治療で完結しようとせず, 何度かに分けて治療を行った. 結果として以前の報告よりも一患者あたりのBPAの回数は増えたものの, 再灌流性肺障害を最小限にすることができた.

### おわりに

現在中枢型を含めたCTEPH治療の第一選択がPEAであり<sup>3)</sup>, 唯一確立された治療法であることに対して異を唱えるつもりはないが, 複雑かつ困難なPEAには熟練した外科医が必要であることから, 全世界共通に行われているわけではない. 我々が行ったBPAはこれまでのものを改良し, 最大の効果を得るだけでなく, 合併症の発生率をできるだけ低くし, リスクの最小化にも成功しており, また当院でのBPAは, 全身状態不良な患者も対象としているにも関わらず,

PEAに勝るとも劣らない成績を得ることができている<sup>11)</sup>. PEA不適のCTEPHもまたBPAにより根治可能となりつつあると言える.

一方でひとたび合併症が起こってしまえば, 死の転帰をたどりかねないということも十分認識しておかなければならない. 良好な成績を維持するためには, やはり十分に習熟した術者による施術と術後管理を必要とする点はPEAと何ら変わりはない.

今後BPAがCTEPHの治療オプションとして確立されるためには, 当院で行っているBPAの手技の普及とともに, 習熟した術者の養成を行っていくことが必要と考える.

### 文 献

- 1) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I: Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism.

- Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* (1982) 81, 151–158.
- 2) Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wójciak S, Sobkowicz B, Wrabec K : Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* (2001) 119, 818–823.
  - 3) Galiè N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, et al. ; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) : Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* (2009) 30, 2493–2537.
  - 4) Thistlethwaite PA, Madani M, Jamieson SW : Outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* (2006) 18, 257–264.
  - 5) Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, Miyatake K : Effect of orally Proatacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* (2003) 123, 1583–1588.
  - 6) Hooper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, Mayer E : Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* (2005) 128, 2363–2367.
  - 7) Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, et al. : Long term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* (2007) 30, 922–927.
  - 8) Voorburg JA, Cats VM, Buis B, Brusckhe AV : Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest* (1988) 94, 1249–1253.
  - 9) Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ : Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* (2001) 103, 10–13.
  - 10) Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW : Pulmonary endarterectomy : recent changes in a single institution's experience of more than 2700 patients. *Ann Thorac Surg* (2012) 94, 97–103, discussion 103.
  - 11) Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H : Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* (2012) 5, 748–755.
  - 12) Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW : Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* (2008) 14, 274–282.
  - 13) Adams A, Fedullo PF : Postoperative management of the patient undergoing pulmonary endarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* (2006) 18, 250–256.
  - 14) Kerr KM, Auger WR, Marsh JJ, Devendra G, Spragg RG, Kim NH, Channick RN, Jamieson SW, Madani MM, Manecke GR, Roth DM, Shragg GP, et al. : Efficacy of methylprednisolone in preventing lung injury following pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* (2012) 141, 27–35.